

(11) Numéro de publication : **0 463 969 A1**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : 91401739.7

(22) Date de dépôt : 27.06.91

(51) Int. Cl.⁵ : **C07D 307/81, C07D 333/28, C07D 233/64, C07D 333/60, C07D 405/04, C07D 403/04, A61K 31/34, A61K 31/38, A61K 31/415**

(30) Priorité : 27.06.90 FR 9008093

(43) Date de publication de la demande : 02.01.92 Bulletin 92/01

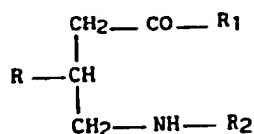
(84) Etats contractants désignés : AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeur : **Debaert, Michel**
630, avenue de la République
F-59800 (FR)
Inventeur : **Berthelot, Pascal**
78, rue du Colonel Fabien
F-59320 Haubordin (FR)
Inventeur : **Vaccher, Claude**
27, rue du Trianon
F-59139 Wattignies (FR)

(54) **Nouveaux composés de l'acide 4-amino butyrique leur procédé de préparation et les préparations pharmaceutiques qui les contiennent.**

(57) Composés de formule (I) :



(I)

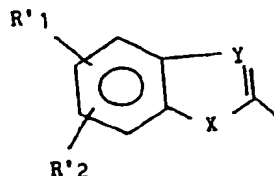
dans laquelle :

R₁ représente un groupe hydroxy, amino, alkylamino ou alcoxy, ou un atome d'halogène,

R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical acyle, ou un radical alcoycarbonyl,

R représente :

un radical de formule :



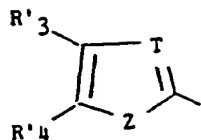
dans laquelle :

X représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NH,

Y représente un atome de carbone, d'oxygène, ou d'azote,

un radical de formule :

EP 0 463 969 A1



dans laquelle :

Z représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement NH,

T représente un atome de carbone ou d'azote,

un radical cycloalkyle, cycloalkylalkyle ou dicycloalkylalkyle éventuellement substitués sur le cycle

un radical aromatique éventuellement substitué et incluant dans son squelette carboné 2 ou 3 atomes d'azote,

un radical aromatique incluant dans son squelette carboné de 1 à 3 atomes d'azote et accolé à un cycle benzénique, chacun de ces 2 cycles pouvant être éventuellement substitué,

ou un cycle à sept sommets, saturé ou non, incluant dans son squelette carboné un ou deux atomes d'azote éventuellement accolé à un cycle benzénique et éventuellement substitué sur le cycle azoté et/ou benzénique,

possèdent une activité antagoniste des récepteurs GABAB.

L'invention concerne de nouveaux composés de l'acide 4 - amino butyrique, leur procédé de préparation et les préparations pharmaceutiques qui les contiennent.

On connaît dans la littérature de nombreux composés arylpropioniques, qui possèdent notamment des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. On connaît également le Baclofène ou acide 4-amino 3-(4-chlorophényl) butyrique, composé agoniste des récepteurs GABA_B, utilisé en thérapeutique humaine pour ses propriétés antispastiques. D'autres acides 4-amino 3-aryl butyrique, notamment des composés hétéroaryl butyriques ont également été décrits (J. Med. Chem. 1987, 30, 743 - 746), montrant une affinité pour le récepteur GABA_B.

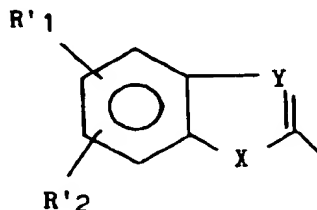
Les composés de la présente invention possèdent, par rapport aux composés de l'art antérieur, une affinité très sélective et nettement plus importante. Par ailleurs, certains d'entre eux antagonisent l'excitation induite par des convulsivants à des doses inférieures à celle du Baclofène. D'autres possèdent la propriété de stimuler la synthèse d'AMP cyclique au niveau du cortex cérébral, donc d'augmenter les capacités métaboliques du cerveau. L'intensité de cette affinité pour le récepteur GABA_B et la puissance de leur activité autorisent, en thérapeutique humaine ou animale, l'administration de doses moindres des composés de l'invention. Cette posologie réduite va de pair avec une diminution des effets secondaires que l'on peut observer avec des composés moins actifs puisqu'il est généralement admis que la toxicité n'est pas liée au mécanisme d'action pharmacologique, mais qu'elle dépend essentiellement de la structure chimique des composés. Ainsi de faibles quantités des composés de l'invention produisent un effet comparable à celui obtenu avec des quantités beaucoup plus importantes de composés de l'art antérieur ; les risques de manifestations toxiques, en particulier hépatiques sont fortement diminués. Cet avantage est particulièrement intéressant pour les populations fragiles auxquelles les composés s'adressent, généralement des sujets souffrant de troubles spastiques ou des sujets âgés (maladie de Alzheimer, déments séniles ou atteints de troubles de la sénescence), populations chez lesquelles les fonctions hépatiques sont souvent déjà perturbées.

Plus spécifiquement, l'invention concerne de nouveaux composés de l'acide 4 - amino butyrique répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle :

- R₁ représente un groupe hydroxy, amino, alkylamino inférieur ou alcoxy inférieur, ou un atome d'halogène,
- R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical acyle inférieur, ou un radical alcoxycarbonyle inférieur,
- R représente :
- . un radical de formule :

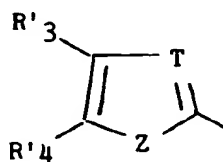


dans laquelle :

X représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NH,

Y représente un atome de carbone, d'oxygène, ou d'azote, R'₁ et R'₂ identiques ou différents, représentent un atome d'halogène ou d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ou alcoxy inférieur, hydroxy, nitro, amino, alkylamino inférieur ou trifluorométhyle, avec la réserve que lorsque X est un atome d'oxygène, Y un atome de carbone, R'₁ et R'₂ chacun un atome d'hydrogène, alors R'₂ ne peut représenter ni un atome d'hydrogène ni un groupe méthoxy,

. un radical de formule :



dans laquelle :

Z représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement NH,

T représente un atome de carbone ou d'azote, R'3 et R'4 identiques ou différents représentent un radical choisi parmi hydrogène, halogène, alkyle ou alcoxy inférieur, hydroxy, nitro, amino, alkylamino inférieur ou trifluorométhyle, avec la réserve que lorsque Z est un atome de soufre, T un atome de carbone et R'3 un atome d'hydrogène, R'4 ne peut pas être un groupement méthyle ou un atome d'hydrogène, de chlore, ou de brome, et que lorsque Z est un atome d'oxygène, T un atome de carbone et R'3 un atome d'hydrogène, R'4 ne peut pas être un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

. un radical cycloalkyle de 4 ou 5 atomes de carbone, cycloalkylalkyle ou dicycloalkylalkyle de 4 à 16 atomes de carbone éventuellement substitués sur le cycle par un groupement choisi parmi halogène, hydroxy, alkyle ou alcoxy inférieur, nitro, amino, alkylamino inférieur ou trifluorométhyle,

. un radical aromatique à 6 sommets éventuellement substitué et incluant dans son squelette carboné 2 ou 3 atomes d'azote,

. un radical aromatique à 6 sommets incluant dans son squelette carboné de 1 à 3 atomes d'azote et accolé à un cycle benzénique, chacun de ces 2 cycles pouvant être éventuellement substitué,

. ou un cycle à sept sommets, saturé ou non, incluant dans son squelette carboné un ou deux atomes d'azote éventuellement accolé à un cycle benzénique et éventuellement substitué sur le cycle azoté et/ou benzénique,

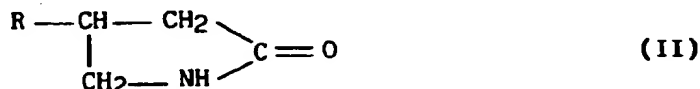
le terme substitué signifiant que les groupements qu'il affecte peuvent être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle inférieur ou alcoxy inférieur, ou hydroxy, ou trifluorométhyle, ou nitro, ou amino, ou alkylamino inférieur,

leurs isomères optiques ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que, sauf précision contraire, les termes "alkyle inférieur", "alcoxycarbonyl inférieur", "alcoxy inférieur", "alkylamino inférieur", et "acyl inférieur" signifient des groupements contenant de 1 à 6 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée.

Parmi les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour salifier les composés de l'invention, on peut citer, à titre d'exemples non exhaustifs, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique, oxalique, malique, maléique, succinique, tartrique, méthanesulfonique, camphorique, camphosulfonique, la soude, la potasse, la triéthylamine, la diéthylamine, l'éthanolamine ou la diéthanolamine, l'arginine, la lysine...

L'invention s'étend aussi au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un composé de formule (II) :



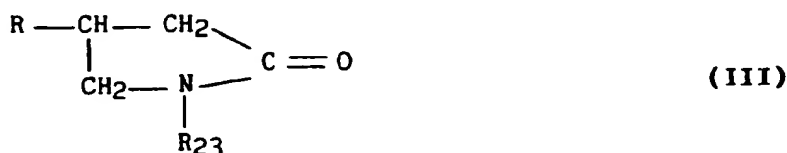
dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I), que l'on peut :

- soit hydrolyser par action d'un hydroxyde métallique pour obtenir après éventuelle purification un composé de formule (I/a) :



cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels R1 représentent un groupe hydroxy, R2 représentent un atome d'hydrogène et R a la même signification que dans la formule (I),

- soit transformer par action d'un dicarbonate d'alkyle inférieur en présence d'une base forte en un composé de formule (III) :



dans laquelle R a la même signification que précédemment, et R₂₃ représente un groupement alcoxycarbonyle inférieur,

que l'on traite après éventuelle purification par un hydroxyde alcalin en milieu anhydre, puis par un acide pour obtenir un composé de formule (I/b) :

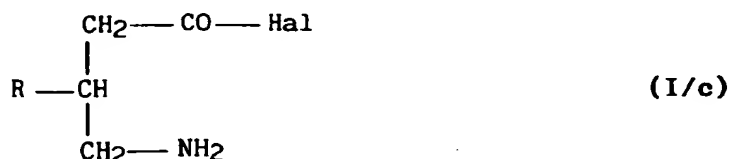


avec R et R₂₃ tels que définis précédemment,

cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels R₁ représente un groupe hydroxy, R₂ représente un radical alcoxycarbonyle inférieur et R a la même signification que dans la formule (I),

qui, traité en milieu acide, conduit à un dérivé de formule (I/a) tel que défini précédemment,

composé de formule (I/a) qui, quel que soit le procédé selon lequel il a été obtenu, peut être, si on le désire, transformé par un agent d'halogénéation en son halogénure de formule (I/c) :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R a la même signification que dans la formule (I), cas particulier des composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'halogène, R₂ représente un atome d'hydrogène, et R a la même signification que dans la formule (I), composé de formule (I/a) ou (I/c) que l'on peut traiter, si on le désire :

- par un composé de formule :



dans laquelle R₁'' représente un groupement amino, alkylamino inférieur ou alcoxy inférieur, pour conduire à un composé de formule (I) pour lequel R₁ représente un groupement amino, alkylamino inférieur ou alcoxy inférieur,

- et, si on le désire, par un agent d'alkylation comme le sulfate de diméthyle ou un halogénure d'alkyle de formule :



dans laquelle R₂₁ signifie un groupement alkyle inférieur et X représente un atome d'halogène, pour conduire à un composé de formule (I), dans lequel R₂ représente un groupement alkyle inférieur, ou bien encore, si on le désire, par un chlorure d'acide de formule :



ou un anhydride d'acide de formule :



R₂₂ signifiant un groupement acyle inférieur, pour conduire à un composé de formule (I) dans lequel R₂ représente un groupement acyle inférieur,

les composés de formule (I) étant ensuite, si on le désire, soit dédoublés en leurs isomères optiques puis salifiés par addition d'une base ou d'un acide pharmaceutiquement acceptable, soit salifiés directement sous forme racémique par addition d'une base ou d'un acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (II) peuvent être obtenus :

- soit par condensation dans un solvant apolaire aprotique d'un aldéhyde de formule (V):



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I),

avec un ester de carboxyméthylidène triphénylphosphorane de formule (VI):



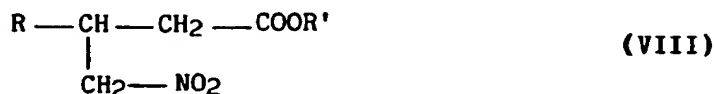
dans laquelle R' représente un radical alkyle inférieur,

pour obtenir un ester de formule (VII):



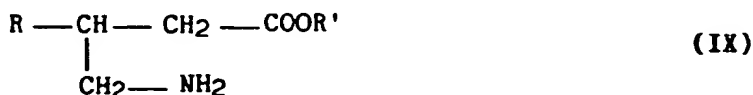
dans laquelle R et R' ont les mêmes significations que précédemment,

que l'on condense, en milieu polaire protique avec le nitrométhane en présence d'une base forte, pour obtenir un composé de formule (VIII):



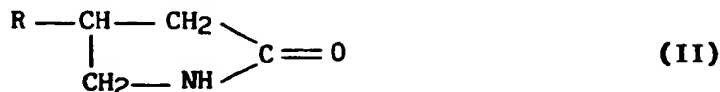
dans laquelle R et R' ont les mêmes significations que précédemment,

qui est réduit en milieu alcoolique par action de l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique, en un composé de formule (IX):



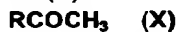
dans laquelle R et R' ont les mêmes significations que précédemment,

qui est cyclisé par chauffage en un composé de formule (II):



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I),

- soit par traitement d'un composé de formule (X):



dans laquelle R a la même définition que dans la formule (I),

à chaud en présence de zinc par un composé de formule (XI):



dans laquelle A représente un groupement alkyle inférieur,

pour conduire, après hydrolyse acide, extraction et purification éventuelles, à un composé de formule (XII):



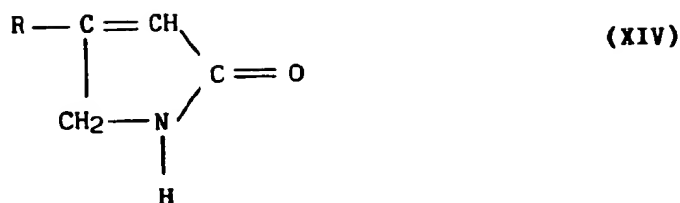
dans laquelle R et A ont la même signification que précédemment,

que l'on traite par la N bromo succinimide pour conduire à un composé de formule (XIII):



dans laquelle R et A ont la même signification que précédemment,

que l'on traite par l'ammoniac préférentiellement en excès pour conduire à un composé de formule (XIV):



10 dans lequel R a la même définition que précédemment,
que l'on soumet à une hydrogénation catalytique pour obtenir un composé de formule (II) tel que ci-dessus défini.

Les composés de formule (II), où R ne représente pas :

- un groupement 2-benzofuryle substitué sur le noyau benzénique par un atome de chlore, un atome de brome, ou un groupe méthoxy,
- ou un groupement 2-benzothiénylyle,

ainsi que les composés de formule (III) sont nouveaux et sont partie intégrante de la présente invention en tant que matière première utile pour réaliser la synthèse des composés de l'invention.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils possèdent une affinité très importante et sélective pour le récepteur GABA_B, supérieure à celle des dérivés de l'art antérieur.

Certains d'entre eux possèdent une activité antagoniste des récepteurs GABA_B et à ce titre peuvent être administrés dans le traitement des troubles de la mémoire, les troubles mentaux de la sénescence, ainsi que dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

D'autres composés, à l'inverse, présentent une activité agoniste et s'adressent alors à des sujets spastiques ou souffrant d'angine de poitrine.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les dérivés de formule (I), ou un de leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent à l'administration orale, parentérale, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou pulmonaire et notamment les préparations injectables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les paquets, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques...

La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 1 mg et 1 gramme par 24 heures.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les matières premières de départ sont décrites dans la littérature ou peuvent être préparées d'une manière similaire.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ¹H (RMN) ont été réalisés en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm).

Les spectres infrarouge ont été effectués sous forme de pastille de bromure de potassium renfermant environ 1 % du produit à analyser.

45 **EXEMPLE 1 : Acide 3-(2-(5-isopropyl benzofuryl)) 4-amino butanoïque**

STADE A : 3-(2-(5-isopropyl benzofuryl)) propénoate d'éthyle

Chauder à reflux sous azote pendant 4 heures une solution contenant 0,1 mole de 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde et 0,1 mole de carbéthoxyméthylidène triphénylphosphorane dans 200 cm³ de benzène. Refroidir, évaporer le solvant sous pression réduite. Reprendre le résidu par 200 cm³ d'éther, éliminer l'insoluble par essorage et évaporer à sec le filtrat, puis distiller sous pression réduite. On obtient le composé du stade A :

Eb(3 mm Hg) = 186 °C.

STADE B : 3-(2-(5-isopropyl benzofuryl)) 4-nitro butanoate d'éthyle

Chauder à 70 °C pendant 18 heures 0,05 mole du composé obtenu au stade A de l'exemple 1 dans 50

cm³ de nitrométhane et 2 cm³ d'une solution méthanolique de triton B à 40 %. Refroidir, neutraliser par une solution molaire d'acide chlorhydrique et extraire à l'éther. Laver à l'eau la phase étherée, sécher, filtrer, puis évaporer à sec. Le composé du stade B est obtenu après purification par chromatographie liquide haute performance.

STADE C : 4-(2-(5-isopropyl benzofuryl)) 2-oxopyrrolidine

Réduire 0,05 mole du composé obtenu au stade B de l'exemple 1 en solution éthanolique, par l'hydrogène à pression atmosphérique et à température ambiante en présence de nickel de Raney. Filtrer, évaporer sous pression réduite, puis chauffer le résidu pendant 2 heures. Recristalliser dans l'éther de pétrole.

Point de fusion : 151 °C

Caractéristiques spectrales :

- infrarouge : 1690 cm⁻¹ : νCO
3300 m⁻¹ : νNH

- RMN (CDCl₃) :

δ : 1,26 ppm : doublet : ((CH₃)₂C)
δ : 2,75 ppm : doublet : (CH₂ CO)
δ : 2,80 - 3,20 ppm : multiplet : (CH (CH₃)₂)
δ : 3,40 - 4,10 ppm : multiplet : (CH, CH₂ N)
δ : 5,70 ppm : singulet : (NH)
δ : 6,50 ppm : singulet : (H₃' ; benzofurane)
δ : 7,00 - 7,50 ppm : multiplet : (H₄', H₆', H₇' ; benzofurane)

STADE D : acide 3-(2-(5-isopropyl benzofuryl)) 4-amino butanoïque

Chauffer pendant une heure à reflux 0,01 mole de composé obtenu au stade C de l'exemple 1, dans 20 cm³ d'éthanol à 95° en présence de 5 cm³ de soude à 40 %. Refroidir, évaporer à sec. Reprendre le résidu par 15 à 20 cm³ d'eau, acidifiée jusqu'à pH = 1 par HCl à 10 %.

Evaporer à sec, reprendre par 1 à 3 cm³ d'acide trifluoracétique et chromatographier sur résine échangeuse d'ions (DOWEX 50 WH*) en éluant par une solution d'ammoniaque à 5 %. Evaporer à sec l'éluant et recristalliser le résidu dans l'éthanol.

Point de fusion : 190 °C

Caractéristiques spectrales :

- infrarouge : 1580 cm⁻¹ : νCO
2300 - 3200 cm⁻¹ : νOH

EXEMPLE 2 : Acide 3-(2-(5-méthyl benzofuryl)) 4-amino butanoïque

En suivant les instructions des stades A à D de l'exemple 1 mais en remplaçant au stade A de l'exemple 1 le 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde par le 2-(5-méthyl benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient successivement, après une éventuelle étape de purification par chromatographie liquide haute performance, les composés suivants :

STADE A : 3-(2-(5-méthyl benzofuryl)) propénoate d'éthyle

Point de fusion : 73 °C

STADE B : 3-(2-(5-méthyl benzofuryl)) 4-nitro butanoate d'éthyle

STADE C : 4-(2-(5-méthyl benzofuryl)) 2-oxopyrrolidine

5 **Point de fusion** : 151 °C

Caractéristiques spectrales :

- **infrarouge** : 1690 cm^{-1} : νCO
3300 m^{-1} : νNH

10

- **RMN (CDCl_3)** :

δ : 2,41 ppm : singulet : (CH_3)

δ : 2,69 ppm : doublet : (CH_2CO)

15

δ : 3,50 - 4,10 ppm : multiplet : (CH_2N , CH)

δ : 6,00 ppm : singulet : (NH)

δ : 6,46 ppm : singulet : (H_3' , benzofurane)

20

δ : 6,90 - 7,50 ppm : multiplet : (H_4' , H_6' , H_7' ;
benzofurane)

STADE D : acide 3-(2-(5-méthyl benzofuryl)) 4-amino-butanoïque

25

Point de fusion : 191 °C

Caractéristiques spectrales :

- **infrarouge** : 1580 cm^{-1} : νCO
2300 - 3200 cm^{-1} : $\nu(\text{COO}^-$, $\text{NH}_3^+)$

30

EXEMPLE 3 : Acide 3-(2-(5-éthyl benzofuryl)) 4-amino butanoïque

35 En suivant les instructions des stades A à D de l'exemple 1 mais en remplaçant au stade A de l'exemple 1 le 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde par le 2-(5-éthyl benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient successivement, après une éventuelle étape de purification par chromatographie liquide haute performance, les composés suivants :

STADE A : 3-(2-(5-éthyl benzofuryl)) propénoate d'éthyle

40

Point de fusion : 52 °C

STADE B : 3-(2-(5-éthyl benzofuryl)) 4-nitro butanoate d'éthyle

45 **STADE C** : 4-(2-(5-éthyl benzofuryl)) 2-oxopyrrolidine

Point de fusion : 125 - 127 °C

Caractéristiques spectrales :

50 - **infrarouge** : 1670 cm^{-1} : νCO
3200 m^{-1} : νNH

55

- RMN (CDCl₃) :

- 5 δ : 1,25 ppm : triplet : (CH₂ - CH₃)
 δ : 2,50 - 3,00 ppm : multiplet : (CH₂ - CH₃, CH₂CO)
 δ : 3,40 - 4,10 ppm : multiplet : (CH₂N, CH)
 δ : 5,93 ppm : singulet : (NH)
 10 δ : 6,46 ppm : singulet : (H₃', benzofurane)
 δ : 7,00 - 8,00 ppm : multiplet : (H₄', H₆', H₇' ;
 benzofurane)

15 STADE D : acide 3-(2-(5-éthyl benzofuryl)) 4-amino butanoïque

Point de fusion : 195 °C

Caractéristiques spectrales :

- 20 - infrarouge : 1580 cm⁻¹ : νCO
 2300 - 3200 cm⁻¹ : νOH

EXEMPLE 4 : Acide 3-(2-(5-(1-méthylpropyl) benzofuryl)) 4-amino butanoïque

- 25 En suivant les instructions des stades A à D de l'exemple 1 mais en remplaçant au stade A de l'exemple 1 le 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde par le 2-(5-(1-méthylpropyl) benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient successivement, après une éventuelle étape de purification par chromatographie liquide haute performance, les composés suivants :

30 STADE A : 3-(2-(5-(1-méthylpropyl) benzofuryl)) propénoate d'éthyle

Eb (0,5 mm Hg) = 165 °C

STADE B : 3-(2-(5-(1-méthylpropyl) benzofuryl)) 4-nitro butanoate d'éthyle

- 35 STADE C : 4-(2-(5-(1-méthylpropyl) benzofuryl)) 2-oxopyrrolidine

Point de fusion : 111 - 113 °C

Caractéristiques spectrales :

- 40 - infrarouge : 1700 cm⁻¹ : νCO
 3200 m⁻¹ : νNH

- RMN (CDCl₃) :

- 45 δ : 0,80 ppm : triplet : (CH₃ - CH₂ -)
 δ : 1,28 ppm : doublet : (CH₃ - CH -)
 δ : 1,45 - 1,80 ppm : multiplet : (- CH₂ - CH)
 δ : 2,68 ppm : doublet : (CH₂CO)
 50 δ : 3,50 - 4,10 ppm : multiplet : (CH₂N, CH)
 δ : 5,66 ppm : singulet : (NH)
 δ : 6,49 ppm : singulet : (H₃', benz furane))
 55 δ : 7,00 - 7,50 ppm : multiplet : (H₄', H₆', H₇' ;
 benzofurane)

STADE D : acide 3-(2-(5-(1-méthylpropyl) benzofuryl)) 4-amino butanoïque

Point de fusion : 200 °C

Caractéristiques spectrales :

5

- infrarouge : 1580 cm^{-1} : νCO
2300 - 3200 cm^{-1} : νOH

EXEMPLE 5 : Acide 3-(2-(5-fluoro benzofuryl)) 4-amino butanoïque

10

En suivant les instructions des stades A à D de l'exemple 1 mais en remplaçant au stade A de l'exemple 1 le 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde par le 2-(5-fluoro benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient successivement, après une éventuelle étape de purification par chromatographie liquide haute performance, les composés suivants :

15

STADE A : 3-(2-(5-fluoro benzofuryl)) propénoate d'éthyle

Point de fusion : 112 °C

20

STADE B : 3-(2-(5-fluoro benzofuryl)) 4-nitro butanoate d'éthyle

STADE C : 4-(2-(5-fluoro benzofuryl)) 2-oxopyrrolidine

Point de fusion : 178 - 180 °C

25

Caractéristiques spectrales :

- infrarouge : 1690 cm^{-1} : νCO
3200 m^{-1} : νNH

30

- RMN (CDCl_3) :

δ : 2,70 ppm : doublet : ($\text{CH}_2 \text{CO}$)
 δ : 3,40 - 4,10 ppm : multiplet : (CH_2N , CH)
 δ : 5,75 ppm : singulet : (NH)
 δ : 6,50 ppm : singulet : (H_3' ; benzofurane)
 δ : 6,80 - 7,50 ppm : multiplet : (H_4' , H_6' , H_7' ; benzofurane)

40

STADE D : acide 3-(2-(5-fluoro benzofuryl)) 4-amino butanoïque

Point de fusion : 200 - 202 °C

45

Caractéristiques spectrales :

- infrarouge : 1580 cm^{-1} : νCO
2300 - 3200 cm^{-1} : νOH

50

- RMN (D_2O) :

δ : 2,76 ppm : doublet : ($\text{CH}_2 \text{CO}$)
 δ : 3,30 - 4,00 ppm : multiplet : (CH_2N , CH)
 δ : 6,88 ppm : singulet : (H_3' ; benzofurane)
 δ : 6,90 - 7,90 ppm : multiplet : (H_4' , H_6' , H_7' ; benzofurane)

55

EXEMPLE 6 : Acide 3-(2-(5-bromo benzofuryl)) 4-aminobutanoïque

En suivant les instructions des stades A à D de l'exemple 1 mais en remplaçant au stade A de l'exemple 1 le 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde par le 2-(5-bromo benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient successivement, après une éventuelle étape de purification par chromatographie liquide haute performance, les composés suivants :

STADE A : 3-(2-(5-bromo benzofuryl)) propénoate d'éthyle

STADE B : 3-(2-(5-bromo benzofuryl)) 4-nitro butanoate d'éthyle

STADE C : 4-(2-(5-bromo benzofuryl)) 2-oxopyrrolidine

STADE D : acide 3-(2-(5-bromo benzofuryl)) 4-amino butanoïque

Point de fusion : 200 - 202 °C

Caractéristiques spectrales :

- infrarouge : 1580 cm⁻¹ : νCO
2300 - 3200 cm⁻¹ : νOH

- RMN (D₂O) :

δ : 2,76 ppm : doublet : (CH₂ CO)

δ : 3,30 - 4,00 ppm : multiplet : (CH₂N, CH)

δ : 6,88 ppm : singulet : (H₃' ; benzofurane)

δ : 6,90 - 7,90 ppm : multiplet : (H₄', H₆', H₇' ; benzofurane)

EXEMPLE 7 : Acide 3-(2-(4,5-dichloro thiényl)) 4-amino butanoïque

En suivant les instructions des stades A à D de l'exemple 1 mais en remplaçant au stade A de l'exemple 1 le 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde par le 2-(4,5-dichloro thiényl) carbaldéhyde, on obtient, après une éventuelle étape de purification par chromatographie liquide haute performance, les composés suivants :

STADE A : 3-(2-(4,5-dichloro thiényl)) propénoate d'éthyle

Point de fusion : 76 - 78 °C

STADE B : 3-(2-(4,5-dichloro thiényl)) 4-nitro butanoate d'éthyle

STADE C : 4-(2-(4,5-dichloro thiényl)) 2-oxopyrrolidine

STADE D : acide 3-(2-(4,5-dichloro thiényl)) 4-amino butanoïque

Point de fusion : 188 - 195 °C

Caractéristiques spectrales :

- infrarouge : 2500 - 3400 cm⁻¹ : large bande (NH₃⁺, COO⁻)
1590 cm⁻¹ : νCO

- RMN (D₂O) : δ : 2,6 ppm : doublet : (CH₂ CO) δ : 3,1 - 3,5 ppm : multiplet : (CH - CH₂ - CO
|
CH₂ - NH₂) δ : 7 ppm : singulet : (H ; thiophène)**EXEMPLE 8 : Acide 3-(2-imidazolyl) 4-amino butanoïque**

En suivant les instructions des stades A à D de l'exemple 1 mais en remplaçant au stade A de l'exemple 1 le 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde par le 2-imidazolyl carbaldéhyde, on obtient, après une éventuelle étape de purification par chromatographie liquide haute performance, les composés suivants :

STADE A : 3-(2-imidazolyl) propénoate d'éthyleSTADE B : 3-(2-imidazolyl) 4-nitro butanoate d'éthyleSTADE C : 4-(2-imidazolyl) 2-oxopyrrolidineCaractéristiques spectrales :

- infrarouge : 3200 - 3100 cm⁻¹ : νNH
1700 cm⁻¹ : νCO

- RMN (DMSO) : δ : 2,5 ppm : doublet : (CH₂ CO) δ : 3,5 ppm : multiplet : (- CH -
|
CH₂ - NH -) δ : 6,9 ppm : singulet : (H₂' ; imidazole) δ : 7,5 ppm : singulet : (NH - CO) δ : 10 - 11 ppm : singulet : (NH ; imidazole)STADE D : acide 3-(2-imidazolyl) 4-amino butanoïquePoint de fusion : 175 - 180 °CCaractéristiques spectrales :

- infrarouge : 2700 - 3400 cm⁻¹ : ν(COO⁻, NH₃⁺)
1590 cm⁻¹ : νCO

- RMN (D₂O) : δ : 2,6 ppm : doublet : (CH₂ CO) δ : 3,2 - 3,7 ppm : multiplet : (CH - CH₂ - NH) δ : 7,05 ppm : singulet : (H₂' ; imidazole)

EXEMPLE 9 : Acide 3-(2-(5-chloro benzofuryl)) 4-amino butanoïque

En suivant les instructions des stades A à C de l'exemple 1 mais en remplaçant au stade A de l'exemple 1 le 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde par le 2-(5-chloro benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient, successivement, les composés suivants :

STADE A : le 3-(2-(5-chloro benzofuryl)) propénoate d'éthyle

STADE B : le 3-(2-(5-chloro benzofuryl)) 4-nitrobutanoate d'éthyle

STADE C : le 4-(2-(5-chloro benzofuryl)) 2-oxopyrrolidine

STADE D : 1-tert.butoxycarbonyl 2-oxo 4-(2-(5-chloro benzofuryl)) pyrrolidine

Sous atmosphère d'azote et à température ambiante, ajouter à 0,01 mole du composé obtenu au stade C de l'exemple 9 en solution dans 50 cm³ de chlorure de méthylène, 0,01 mole de triéthylamine, 0,02 mole de dicarbonate de ditert.butyle et 0,01 mole de diméthylaminopyridine. Agiter le mélange réactionnel pendant 7 heures, évaporer à sec, reprendre le résidu obtenu par 25 cm³ d'éther et éliminer le précipité formé par filtration. Laver la phase étherée à l'eau, sécher et recristalliser dans l'éther isopropylique.

Point de fusion : 123 °C

Caractéristiques spectrales :

- **infrarouge** : 3100 cm⁻¹ : νNH
1800 cm⁻¹ : νCO (tert.butyloxycarbonyl)
1690 cm⁻¹ : νCO (lactame)

- **RMN (CDCl₃)** :

δ : 1,5 ppm : singulet : (tert.butyloxycarbonyl)
δ : 2,9 ppm : doublet : (CH₂ - CO)
δ : 4 ppm : multiplet : (CH - CH₂ - N)
δ : 6,5 ppm : singulet : (H₃' ; benzofurane)
δ : 7,15 ppm : doublet : (H₆' ; benzofurane)
δ : 7,25 ppm : doublet : (H₇' ; benzofurane)
δ : 7,5 ppm : doublet : (H₄' ; benzofurane)

STADE E : acide 4-tert.butyloxycarbonylamino 3-(2-(5-chloro benzofuryl)) butanoïque

A 0,01 mole du composé obtenu au stade D de l'exemple 9, en solution dans le tétrahydrofurane, ajouter, à température ambiante, 0,01 mole d'une solution molaire d'hydroxyde de lithium. Agiter pendant trente minutes, évaporer le solvant, reprendre par 25 cm³ d'eau, puis acidifier par une solution d'acide acétique à 10 %. Extraire à l'éther, sécher, filtrer, évaporer et recristalliser dans l'hexane.

F °C : 104 °C

STADE F : acide 3-(2-(5-chloro benzofuryl)) 4-amino butanoïque

Agiter pendant une heure à température ambiante un mélange de 0,005 mole du composé obtenu au stade E de l'exemple 9 et de 0,25 mole d'acide trifluoracétique dans 100 cm³ de dichlorométhane, évaporer à sec, reprendre par 25 cm³ d'eau puis acidifier jusqu'à pH = 1 par une solution d'acide chlorhydrique à 10 %, reprendre par 1 à 3 cm³ d'acide trifluoracétique, chromatographier sur résine échangeuse d'ions (DOWEX 50 WH+) en éluant par une solution d'ammoniaque à 5 %. Evaporer à sec l'éluant et recristalliser le résidu dans l'eau.

F °C : 190 - 192 °C

IR : 2300 - 3300 cm⁻¹ : ν(COO⁻, NH₃⁺)
1590 cm⁻¹ : νCO

RMN (D₂O) : δ : 2,75 ppm : doublet, 2H : ($\underline{\text{CH}_2}$ - COOH)
 δ : 3,25 - 4 ppm : multiplet - 3H : ($\underline{\text{CH}}$ - $\underline{\text{CH}_2}$ - NH₂)
 δ : 6,8 ppm : singulet - 1H : (furanne)
 δ : 7,25 - 7,75 ppm : multiplet - 3H : (benzène)

EXEMPLE 10 : Acide 3-(2-benzothiényl) 4-amino butanoïque

En procédant comme dans l'exemple 9, mais en utilisant initialement au stade A de l'exemple 9 le 2-benzothiényl carbaldéhyde, on obtient :

STADE D : 1-tert.butyloxycarbonyl 2-oxo 4-(2-benzothiényl) pyrrolidine

et au

STADE F : le produit du titre :

F °C : 192 - 197 °C
 IR : 2 300 - 3 200 cm⁻¹ : $\nu(\text{COO}^-, \text{NH}_3^+)$
 1 575 cm⁻¹ : νCO

RMN (D₂O) : δ : 2,7 ppm : doublet - 2H : ($\underline{\text{CH}_2}$ - CO)
 δ : 3,3 - 3,5 ppm : multiplet - 2H : ($\underline{\text{CH}_2}$ - NH₂)
 δ : 3,75 ppm : multiplet - 1H : ($\underline{\text{CH}}$)
 δ : 7,25 - 8,10 ppm : multiplet - 5H : (benzothiophène)

EXEMPLE 11 : Acide 3-(2-(5-éthoxy benzofuryl)) 4-amino butanoïque

En procédant comme dans l'exemple 9, mais en utilisant initialement au stade A de l'exemple 9 le 2-(5-éthoxy benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient :

STADE C : 4-(2-(5-éthoxy benzofuryl)) 2-oxopyrrolidine

Point de fusion : 146 - 148 °C

Caractéristiques spectrales :

- infrarouge : 1675 cm⁻¹ : νCO
 3250 cm⁻¹ : νNH

- RMN (CDCl₃) :

δ : 1,35 ppm : triplet : (O - CH₂ - $\underline{\text{CH}_3}$)
 δ : 2,50 - 2,70 ppm : doublet : (CH₂, CO)
 δ : 3,50 - 4,10 ppm : multiplet : (CH₂ N, CH, O - CH₂ - CH₃)
 δ : 6,15 ppm : singulet : (NH)
 δ : 6,47 ppm : singulet : (H_{3'} ; benzofurane)
 δ : 6,85 ppm : doublet : (H_{4'} ; benzofurane)
 δ : 7,00 ppm : doublet : (H_{6'} ; benzofurane)
 δ : 7,30 ppm : doublet : (H_{7'} ; benzofurane)

STADE D : 1-tert.butyloxycarbonyl 2-oxo 4-(2-(5-éthoxy benzofuryl)) pyrrolidine

et au

5 **STADE F** : le produit du titre

Point de fusion : 200 °C

Caractéristiques spectrales :

10

- infrarouge : 2300 - 3200 cm^{-1} : $\nu(\text{COO}^-, \text{NH}_3^+)$
1620 cm^{-1} : νCO

15

- RMN (D_2O) :

δ : 1,40 ppm : triplet : (CH_3)

δ : 2,60 : doublet : (CH_2CO)

20

δ : 3,30 - 3,95 ppm : multiplet : ($\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$)

δ : 4,10 ppm : quintuplet : (OCH_2)

δ : 6,75 ppm : singulet : (H_3' ; benzofurane)

25

δ : 7,00 ppm : doublet : (H_6' ; benzofurane)

δ : 7,20 ppm : doublet : (H_4' ; benzofurane)

EXEMPLE 12 : Acide 3-(2-benzothiazolyl) 4-amino butanoïque

30

En procédant comme dans l'exemple 9, mais en utilisant initialement au stade A de l'exemple 9 le 2-benzothiazolyl carbaldéhyde, on obtient :

STADE C : 4-(2-benzothiazolyl) 2-oxopyrrolidine

35

STADE D : 1-tert.butyloxycarbonyl 2-oxo 4-(2-benzothiazolyl) pyrrolidine

et au

STADE F : le produit du titre

40

EXEMPLE 13 : Acide 3-(2-(5-trifluorométhyl benzofuryl)) 4-amino butanoïque

En procédant comme dans l'exemple 9, mais en utilisant initialement au stade A de l'exemple 9 le 2-(5-trifluorométhyl benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient :

45

STADE C : 4-(2-(5-trifluorométhyl benzofuryl)) 2-oxopyrrolidine

STADE D : 1-tert.butyloxycarbonyl 2-oxo 4-(2-(5-trifluorométhyl benzofuryl)) pyrrolidine

50

et au

STADE F : le produit du titre

EXEMPLE 14 : Acid 3-(2-(4-trifluorométhyl thiényl)) 4-amino butan ique

55

En procédant comme dans l'exemple 9, mais en utilisant initialement au stade A de l'exemple 9 le 2-(4-trifluorométhyl thiényl) carbaldéhyde, on obtient :

STADE C : 4-(2-(4-trifluorométhyl thiényl)) 2-oxopyrrolidine

STADE D : 1-tert.butyloxycarbonyl 2-oxo 4-(2-(5-trifluorométhyl thiényl)) pyrrolidine

5 et au

STADE F : le produit du titre

EXEMPLE 15 : Acide 3-dicyclopropylmethyl 4-amino butanoïque

10

En procédant comme dans l'exemple 9, mais en utilisant initialement au stade A de l'exemple 9 le 2-dicyclopropylmethyl carbaldéhyde, on obtient :

STADE C : 4-dicyclopropylmethyl 2-oxopyrrolidine

15

STADE D : 1-tert.butyloxycarbonyl 2-oxo 4-dicyclopropylmethyl pyrrolidine

et au

20 **STADE F** : le produit du titre

EXEMPLE 16 : Ester méthylique de l'acide 3 - (2-imidazolyl) 4-amino butanoïque

STADE A : chlorure de l'acide 3-(2-imidazolyl) 4-amino butanoïque

25

Dissoudre 0,01 mole du chlorure d'acide 3-(2-imidazolyl) 4-aminobutyrique dans 30 cm³ de chlorure de méthylène, ajouter 0,025 mole de chlorure de thionyle et agiter à température ambiante pendant 2 heures. Evaporer le milieu réactionnel et extraire à deux reprises au chloroforme après alcalinisation. Réunir les phases chloroformiques, sécher sur chlorure de calcium et évaporer le chloroforme. Recristalliser le résidu.

30

STADE B : ester méthylique de l'acide 3-(2-imidazolyl) 4 - amino butanoïque

Dissoudre 0,01 mole du composé obtenu au stade A de l'exemple 16 dans 30 cm³ de pyridine. Ajouter 1 cm³ de méthanol. Porter à reflux cinq heures, évaporer le milieu réactionnel au bain-marie sous vide. Sécher.

35

Purifier par chromatographie.

EXEMPLE 17 : 3 - (2-imidazolyl) 4 - amino butyramide

Dissoudre 0,01 mole du chlorure de l'acide 3 - (2-imidazolyl) 4 - amino butanoïque obtenu exemple 12, stade A, dans 50 cm³ de chloroforme. Faire barboter un courant d'ammoniac pendant 2 heures. Evaporer à sec le milieu réactionnel et recristalliser le résidu.

40

EXEMPLE 18 : 3 - (2-imidazolyl) 4 - amino N propyl butyramide

Dissoudre 0,01 mole du composé obtenu au stade A de l'exemple 16 dans 50 cm³ de chloroforme. Ajouter 0,025 mole de propylamine et porter à reflux 5 heures sous agitation. Refroidir. Evaporer à sec et extraire au chloroforme à deux reprises. Réunir les phases chloroformiques, sécher sur chlorure de calcium et évaporer au bain-marie sous vide. Purifier le résidu par chromatographie.

45

EXEMPLE 19 : Ester méthylique de l'acide 3-(2-(5-isopropyl benzofuryl)) 4-amino butanoïque

En procédant comme dans l'exemple 16, mais en remplaçant au stade A de l'exemple 16 l'acide 3-(2-imidazolyl) 4-aminobutyrique par l'acide 3-(2-(5-isopropyl benzofuryl)) 4-aminobutyrique, on obtient le composé du titre.

55

EXEMPLE 20 : Ester méthylique de l'acide 3-(2-(5-isopropyl benzofuryl)) 4-amino butanoïque

Dissoudre 0,01 mole du composé de l'exemple 19 dans 100 cm³ de chloroforme. Ajouter goutte à goutte

0,011 mole de sulfate de diméthyle. Maintenir l'agitation pendant 3 heures et laver à l'eau puis sécher la phase organique. Evaporer à sec et purifier par chromatographie.

EXEMPLE 21 : Acide 3-cyclopropylmethyl 4-amino butanoïque

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade A de l'exemple 1 le 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde par le cyclopropyl acétaldéhyde, on obtient
au

STADE C : le 4-cyclopropylméthyl 2-oxopyrrolidine,

et au

STADE D : le composé du titre.

EXEMPLE 22 : Acide 3-(2-(4,5-dichloro imidazolyl)) 4-amino butanoïque

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade A de l'exemple 1 le 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde par le 2-(4,5-dichloro imidazolyl) carbaldéhyde, on obtient
au

STADE C : le 4-(2-(4,5-dichloro imidazolyl)) 2-oxopyrrolidine,

et au

STADE D : le composé du titre.

EXEMPLE 23 : Acide 3-(2-(4-méthyl imidazolyl)) 4-amino butanoïque

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade A de l'exemple 1 le 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde par le 2-(4-méthyl imidazolyl) carbaldéhyde, on obtient
au

STADE C : le 4-(2-(4-méthyl imidazolyl)) 2-oxopyrrolidine,

et au

STADE D : le composé du titre

EXEMPLE 24 : Acide 3-(2-(4,5-dichloro furyl)) 4-amino butanoïque

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade A de l'exemple 1 le 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde par le 2-(4,5-dichloro furyl) carbaldéhyde, on obtient
au

STADE C : le 4-(2-(4,5-dichloro furyl)) 2-oxopyrrolidine,

et au

STADE D : le composé du titre.

EXEMPLE 25 : Acide 3-(2-(4-méthoxy benzothiényl)) 4-amino butanoïque

En procédant comme dans l'exemple 9, mais en utilisant initialement au stade A de l'exemple 9 le 2-(4-méthoxy benzothiényl) carbaldéhyde, on obtient
au

STADE C : 4-(2-(4-méthoxy benzothiényl)) 2-oxopyrrolidine,

et au

5 **STADE D** : 1-tert.butyloxycarbonyl 2-oxo 4-(2-(4-méthoxy benzothiényl)) pyrrolidine

et au

STADE F : le composé du titre.

10

EXEMPLE 26 : Ester méthylique de l'acide 3-(2-imidazolyl) 4-acétylamino butanoïque

15 Dissoudre 0,01 mole du composé obtenu au stade B de l'exemple 16 dans 50 cm³ de chloroforme. Ajouter 0,01 mole d'anhydride acétique et 0,015 mole de carbonate de sodium. Porter à reflux cinq heures sous agitation. Refroidir, évaporer à sec extraire au chloroforme à 2 reprises. Réunir les phases chloroformiques, sécher sur chlorure de calcium, et évaporer au bain-marie sous-vide. Purifier le résidu par chromatographie.

EXEMPLE 27 : Acide 3-(2-(4-méthoxy furyl)) 4-amino butanoïque

20 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant au stade A de l'exemple 1 le 2-(4-méthoxy furyl) carbaldéhyde au lieu du 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient
au

STADE C : la 4-(2-(4-méthoxy furyl) 2-oxopyrrolidine,

25

et au

STADE D : le composé du titre.

30 **EXEMPLE 28** : Acide 3-(4-pyridazinyl) 4-amino butanoïque

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant au stade A de l'exemple 1 le 4-pyridazinyl carbaldéhyde au lieu du 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient
au

35

STADE C : le 4-(4-pyridazinyl) 2-oxopyrrolidine,

et au

40 **STADE D** : le composé du titre.

EXEMPLE 27 : Acide 3-(2-pyrimidinyl) 4-amino butanoïque

45 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant au stade A de l'exemple 1 le 2-pyrimidinyl carbaldéhyde au lieu du 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient
au

STADE C : le 4-(2-pyrimidinyl) 2-oxopyrrolidine,

50

et au

STADE D : le composé du titre.

EXEMPLE 30 : Acid 3-(2-benzimidazolyl) 4-amino butan ique

55

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant au stade A de l'exemple 1 le 2-benzimidazolyl carbaldéhyde au lieu du 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient
au

STADE C : la 2-(2-benzimidazolyl) 2-oxopyrrolidine,

et au

5 STADE D : le composé du titre.

EXEMPLE 31 : Acide 3-(3-azépiny) 4-amino butanoïque

10 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant au stade A de l'exemple 1, le 3-azépiny carboxaldéhyde au lieu du 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient
au

STADE C : la 4-(3-azépiny) 2-oxopyrrolidine,

15 et au

STADE D : le composé du titre.

EXEMPLE 32 : Acide 3-(3-(1,4-diazépiny)) 4-amino butanoïque

20 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant au stade A de l'exemple 1 le 3-(1,4-diazépiny) carboxaldéhyde au lieu du 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient
au

25 STADE C : la 4-(3-(1,4-diazépiny)) 2-oxopyrrolidine,

et au

STADE D : le composé du titre.

30

EXEMPLE 33 : Acide 3-(3-benzo[b]azépiny) 4-amino butanoïque

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant au stade A de l'exemple 1 le 3-benzo[b]azépiny carbaldéhyde au lieu du 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient
35 au

STADE C : la 4-(3-benzo[b]azépiny) 2-oxopyrrolidine,

et au

40

STADE D : le composé du titre.

EXEMPLE 34 : Acide 3-(2-(1,3,5-triaziny)) 4-amino butanoïque

45 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant au stade A de l'exemple 1 le 2-(1,3,5-triaziny) carbaldéhyde au lieu du 2-(5-isopropyl benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient
au

STADE C : la 4-(2-(1,3,5-triaziny)) 2-oxopyrrolidine,

50

et au

STADE D : le composé du titre.

55 **EXEMPLE 35 : Acid 3-(2-indoly) 4-amino butanoïque**

En procédant comme dans l'exemple 9, mais en utilisant initialement au stade A de l'exemple 9 le 2-indoly carbaldéhyde, on obtient

STADE C : 4-(2-indolyl) 2-oxopyrrolidine,

STADE D : 1-tert.butyloxycarbonyl 2-oxo 4-(2-indolyl) pyrrolidine

5 et au

STADE F : le composé du titre,

EXEMPLE 36 : Acide 3-(2-(5-méthoxy indolyl)) 4-amino butanoïque

10

En procédant comme dans l'exemple 9, mais en utilisant initialement au stade A de l'exemple 9 le 2-(5-méthoxy indolyl) carbaldéhyde, on obtient

STADE C : 4-(2-(5-méthoxy indolyl)) 2-oxopyrrolidine,

15

STADE D : 1-tert.butyloxycarbonyl 2-oxo 4-(2-(5-méthoxy indolyl)) pyrrolidine

et au

20 STADE F : le composé du titre.

EXEMPLE 37 : Acide 3-(2-(5-méthyl indolyl)) 4-amino butanoïque

25

En procédant comme dans l'exemple 9, mais en utilisant initialement au stade A de l'exemple 9 le 2-(5-méthyl indolyl) carbaldéhyde, on obtient

STADE C : 4-(2-(5-méthyl indolyl)) 2-oxopyrrolidine,

30

STADE D : 1-tert.butyloxycarbonyl 2-oxo 4-(2-(5-méthyl indolyl)) pyrrolidine

et au

STADE F : le composé du titre.

35 **EXEMPLE 38 : Acide 3-(2-(5-chloro indolyl)) 4-amino butanoïque**

En procédant comme dans l'exemple 9, mais en utilisant initialement au stade A de l'exemple 9 le 2-(5-chloro indolyl) carbaldéhyde, on obtient

40

STADE C : 4-(2-(5-chloro indolyl)) 2-oxopyrrolidine,

STADE D : 1-tert.butyloxycarbonyl 2-oxo 4-(2-(5-chloro indolyl)) pyrrolidine

et au

45

STADE F : le composé du titre,

EXEMPLE 39 : Acide 4-tert.butyloxycarbonylamino 3-(2-(5-méthoxy benzofuryl)) butanoïque

50

En procédant comme dans l'exemple 9, mais en utilisant initialement au stade A de l'exemple 9 le 2-(5-méthoxy benzofuryl) carbaldéhyde, on obtient :

au

STADE D : 1-tert.butyloxycarbonyl 2-oxo 4-(2-(5-méthoxy benzofuryl)) pyrrolidine

55

Point de fusion : 90 - 92 °C

Caractéristiques spectrales :

- infrarouge : 1710 - 1740 cm^{-1} : νCO

- RMN (CDCl_3) :

5	δ : 1,53 ppm : singulet : $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$
	δ : 2,87 ppm : doublet : (CH_2CO)
10	δ : 3,83 ppm : multiplet : $(\text{CH}_3\text{O}, \text{CH}, \text{CH}_2 \text{N})$
	δ : 6,48 ppm : singulet : $(\text{H}_3' ; \text{benzofurane})$
	δ : 6,87 ppm : doublet : $(\text{H}_6' ; \text{benzofurane})$
	δ : 7,00 ppm : doublet : $(\text{H}_4' ; \text{benzofurane})$
15	δ : 7,44 ppm : doublet : $(\text{H}_7' ; \text{benzofurane})$

et au

20 STADE E : le produit du titre :

Point de fusion : 149 - 153 $^\circ\text{C}$

Caractéristiques spectrales :

25 - infrarouge : 1700 - 1720 cm^{-1} : νCO
3420 cm^{-1} : νNH

- RMN (CDCl_3) :

30	δ : 1,40 ppm : singulet : $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$
	δ : 2,70 - 2,90 ppm : multiplet : $(\text{CH}_2 \text{CO})$
	δ : 3,40 - 3,70 ppm : multiplet : $(\text{CH}_2\text{N}, \text{CH})$
	δ : 3,82 ppm : singulet : (CH_3O)
35	δ : 4,70 ppm : singulet : (NH)
	δ : 6,45 ppm : singulet : $(\text{H}_3' ; \text{benzofurane})$
	δ : 6,82 ppm : doublet : $(\text{H}_6' ; \text{benzofurane})$
40	δ : 6,95 ppm : doublet : $(\text{H}_4' ; \text{benzofurane})$
	δ : 7,33 ppm : doublet : $(\text{H}_7' ; \text{benzofurane})$

EXEMPLE 40 : 4-tert.butyloxycarbonylamino 3-(2-(5-méthoxy benzofuryl)) butanamide

45 STADE A : chlorure de l'acide 4-tert.butyloxycarbonylamino 3-(2-(5-méthoxy benzofuryl)) butanamide

En procédant comme dans le stade A de l'exemple 16, mais en remplaçant l'acide 3-(2-imidazolyl) 4-amino butyrique par le composé de l'exemple 39, on obtient le produit du stade A.

50 STADE B : 4-tert.butyloxycarbonylamino 3-(2-(5-méthoxy benzofuryl)) butanamide

En procédant comme dans l'exemple 17, mais en remplaçant le chlorure de l'acide 3-(2-imidazolyl) 4-amino butanoïque par le composé obtenu au stade A de l'exemple 40, on obtient le produit du titre :

55 Point de fusion : 175 - 177 $^\circ\text{C}$

Caractéristiques spectrales :

- infrarouge : 1665 - 1700 cm^{-1} : νCO
3400 cm^{-1} : νNH

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION**EXEMPLE 41 :****5 ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE**

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 5 souris (20 ± 2 grammes) de doses croissantes (0,05 ; 0,1 ; 0,25 ; 0,50 ; 0,75 g/kg). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement.

10 Il apparaît que les composés de l'invention sont atoxiques.

EXEMPLE 42 :**ETUDE DE L'AFFINITE POUR LES RECEPTEURS GABA_B**

15

Cette étude a été effectuée selon les techniques classiques d'étude de liaison aux récepteurs.

Il apparaît que les composés de l'invention ont une très forte affinité pour les récepteurs GABA_B.

Ainsi certains composés de l'invention ont une IC₅₀ de 0,05 µM en présence du R(-) [³H] baclofène. A titre de comparaison le meilleur composé de structure proche de l'art antérieur (J. Med. Chem. 1987, 30, 743-746)

20 avait une IC₅₀ dans ce test de 0,61 µM et le baclofène une IC₅₀ de 0,33 µM.

EXEMPLE 43 :**ETUDE DE L'INHIBITION DE L'ACTIVITE EXCITATRICE INDUITE PAR DES AGENTS CONVULSIVANTS**

25

Les composés de l'invention antagonisent l'activité excitatrice induite par des agents convulsivants dans des préparations d'hippocampe.

Des hippocampes ont été préparés à partir de cerveaux de rates adultes sacrifiées. Des coupes transversales ont été placées dans un milieu de conservation. Après 1 heure et 30 minutes d'incubation les préparations isolées ont été placées sous enregistrement, perfusées par une solution saline et oxygénées. Il apparaît des potentiels spontanés liés aux cellules pyramidales CA3.

30

On induit une excitation par addition de bicuculline (50µM).

On ajoute ensuite les composés de l'invention à diverses concentrations ou le baclofène.

Le baclofène ou les composés de l'invention sont perfusés pendant des périodes de 10 minutes. Le taux d'excitation est calculé pendant les quatre minutes précédant la perfusion du baclofène ou des composés de l'invention et durant les quatre dernières minutes de la perfusion des produits à étudier.

35

L'inhibition est exprimée en pourcentage d'excitation par rapport au taux initial, ce qui permet de terminer un concentration inhibitrice 50 (IC₅₀).

Les composés de l'invention ont une IC₅₀ comprise entre 5 et 20 µM, le baclofène dans ce test à une IC₅₀ voisine de 50 µM.

40

EXEMPLE 44 :**STIMULATION DE LA SYNTHESE D'AMP CYCLIQUE AU NIVEAU CEREBRAL**

45

Les composés à tester sont administrés à la dose de 10 mg/kg par voie intrapéritonéale chez la souris de souche OF1 / IFFA Credo. 24 heures après la dernière injection, les animaux sont sacrifiés par congélation, l'AMPc présent dans ces structures cérébrales est dosé par radioimmunologie selon la méthode Amersham (protéine spécifique liante). Certains composés de l'invention apparaissent comme étant capables d'augmenter fortement la synthèse cérébrale d'AMP cyclique.

50

EXEMPLE 45 :**COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMES**

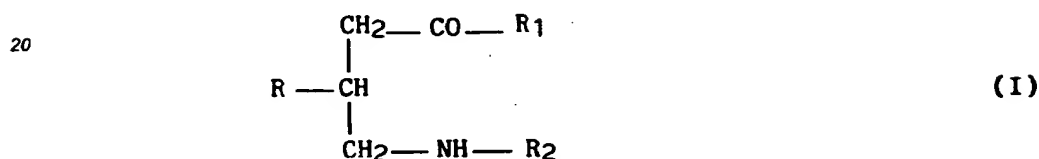
55

Comprimés dosés à 1,5 mg d'acide 3-(2-imidazolyl) 4-amino butanoïque .
Formule pour 1000 comprimés :

	Acide 3-(2-imidazolyl) 4-amino butanoïque	1,5 g
	Amidon de blé	15 g
5	Amidon de maïs	15 g
	Lactose	90 g
	Stéarate de magnésium	2 g
	Silice	1 g
10	Hydroxy propylcellulose	2 g

15 Revendications

1. Composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

- R₁ représente un groupe hydroxy, amino, aminoalkyle inférieur ou alcoxy inférieur, ou un atome d'halogène,
- R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical acyle inférieur, ou un radical alcoxycarbonyle inférieur,
- R représente :
 . un radical de formule :



dans laquelle :

X représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NH,

Y représente un atome de carbone, d'oxygène, ou d'azote, R'₁ et R'₂ identiques ou différents, représentent un atome d'halogène ou d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ou alcoxy inférieur, hydroxy, nitro, amino, alkylamino inférieur ou trifluorométhyle,

avec la réserve que lorsque X est un atome d'oxygène, Y un atome de carbone, et R'₁ et R'₂ chacun un atome d'hydrogène, alors R'₂ ne peut représenter ni un atome d'hydrogène ni un groupe méthoxy,

. un radical de formule :



dans laquelle :

Z représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement NH,

T représente un atome de carbone ou d'azote,

R'₃ et R'₄ identiques ou différents représentent un radical choisi parmi hydrogène, halogène, alkyle ou alcoxy inférieurs, hydroxy, nitro, amino, alkylamino inférieur, ou trifluorométhyle, avec la réserve que lorsque Z est un atome de soufre, T un atome de carbone et R'₃ un atome d'hydrogène, R'₄ ne peut pas être un groupement méthyle ou un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, et que lorsque Z est un atome d'oxygène, T un atome de carbone et R'₃ un atome d'hydrogène, R'₄ ne peut pas être un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

un radical cycloalkyle de 4 ou 5 atomes de carbone, cycloalkylalkyle ou dicycloalkylalkyle de 4 à 16 atomes de carbone éventuellement substitués sur le cycle par un groupement choisi parmi halogène, hydroxy, alkyle ou alcoxy inférieur, nitro, amino, alkylamino inférieur ou trifluorométhyle,

un radical aromatique à 6 sommets éventuellement substitué et incluant dans son squelette carboné 2 ou 3 atomes d'azote,

un radical aromatique à 6 sommets incluant dans son squelette carboné de 1 à 3 atomes d'azote et accolé à un cycle benzénique, chacun de ces 2 cycles pouvant être éventuellement substitué,

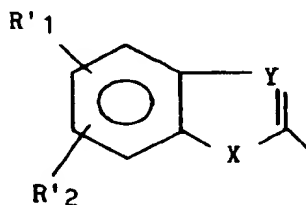
ou un cycle à sept sommets, saturé ou non, incluant dans son squelette carboné un ou deux atomes d'azote éventuellement accolé à un cycle benzénique et éventuellement substitué sur le cycle azoté et/ou benzénique,

le terme substitué signifiant que les groupements qu'il affecte peuvent être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle inférieur ou alcoxy inférieur, ou hydroxy, ou trifluorométhyle, ou nitro, ou amino, ou alkylamino inférieur,

leurs isomères optiques ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable,

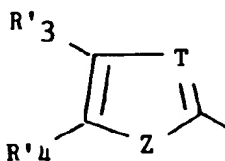
étant entendu que, sauf précision contraire, les termes "alkyle inférieur", "alcoxycarbonyle inférieur", "alcoxy inférieur", "alkylamino inférieur" et "acyle inférieur" signifient des groupements contenant de 1 à 6 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R représente un radical de formule :



dans laquelle R'₁, R'₂, X et Y tels que définis dans la revendication 1, leurs isomères optiques ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R représente un radical de formule :

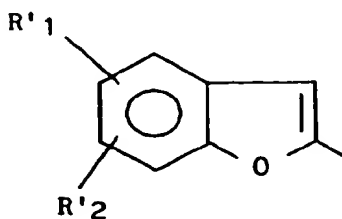


avec Z, T, R'₃, R'₄ tels que définis dans la revendication 1, leurs isomères optiques ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un cycloalkyl de 4 ou 5 atomes de carbone, cycloalkylalkyle ou dicycloalkylalkyle de 4 à 16 atomes de carbone, leurs isomères optiques ainsi que le cas échéant, leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable.

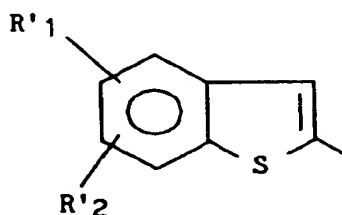
acceptable.

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans lesquels R est un radical de formule :



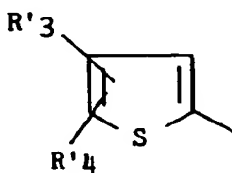
avec R'1 et R'2 identiques ou différents représentant un atome d'halogène ou d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou trifluorométhyle avec la réserve que lorsque R'1 et R'2 sont des atomes d'hydrogène, alors R'2 ne peut représenter ni un atome d'hydrogène, ni un groupe méthoxy, leurs isomères optiques ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à une base ou à un acide pharmaceutiquement acceptable.

6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans lesquels R est un radical de formule :



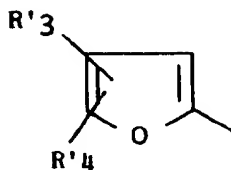
avec R'1 et R'2 identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou trifluorométhyle, leurs isomères optiques ainsi que le cas échéant, leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable.

7. Composés selon la revendication 1 pour lesquels R représente un groupement :



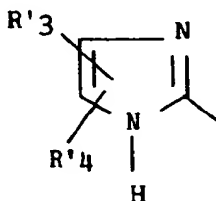
avec R'3 et R'4 identiques ou différents représentant un radical choisi parmi hydrogène, halogène, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou trifluorométhyle avec la réserve que si R'3 est un atome d'hydrogène, alors R'4 ne peut pas être un atome d'hydrogène, de chlore, ou de brome, ou un groupement méthyle, leurs isomères optiques ainsi que le cas échéant, leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable.

8. Composés selon la revendication 1 pour lesquels R représente un groupement :



avec R'_3 et R'_4 identiques ou différents représentant un radical choisi parmi hydrogène, halogène, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, ou trifluorométhyle avec la réserve que si R'_3 est un atome d'hydrogène, alors R'_4 ne peut pas être un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, leurs isomères optiques ainsi que le cas échéant, leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable.

9. Composés selon la revendication 1 pour lesquels R représente un groupement :



avec R'_3 et R'_4 identiques ou différents représentant un radical choisi parmi hydrogène, halogène, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, leurs isomères optiques ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable.

10. Composés selon la revendication 1 pour lesquels R représente :

- un radical aromatique à 6 sommets éventuellement substitué et incluant dans son squelette carboné 2 ou 3 atomes d'azote,
- un radical aromatique à 6 sommets incluant dans son squelette carboné de 1 à 3 atomes d'azote et accolé à un cycle benzénique, chacun de ces 2 cycles pouvant être éventuellement substitué,
- ou un cycle à sept sommets, saturé ou non, incluant dans son squelette carboné 1 ou 2 atomes d'azote éventuellement accolé à un cycle benzénique et éventuellement substitué sur le cycle azoté et/ou benzénique,

le terme substitué signifiant que les groupements qu'il affecte peuvent être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou groupements alkyle inférieur, ou alcoxy inférieur, ou hydroxy, ou trifluorométhyl, ou amino, ou alkylamino inférieur, ou nitro, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Composés selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical indolye, pyrimidinyle, pyridazinyle, 1,3,5-triazinyle, azépinyle éventuellement substitué par un groupement alkyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle ou par un ou plusieurs atomes d'halogène, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

12. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 3-(2-imidazolyl) 4-amino butanoïque, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

13. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 3-(2-(5-isopropyl benzofuryl)) 4-amino butanoïque, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

14. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 3-(2-(5-éthyl benzofuryl)) 4-amino butanoïque, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 3-(2-(5-(1-méthylpropyl) benzofuryl)) 4-amino butanoïque,

que, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

16. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 3-(2-(5-fluoro benzofuryl)) 4-amino butanoïque, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

17. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 3-(2-(4,5-dichloro thiényl)) 4-amino butanoïque, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

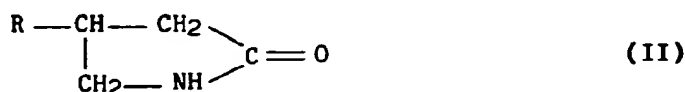
18. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 3-(2-(5-chloro benzofuryl)) 4-amino butanoïque, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

19. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 3-(2-benzothiényl) 4-amino butanoïque, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

20. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 3-(2-(5-méthyl benzofuryl)) 4-amino butanoïque, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

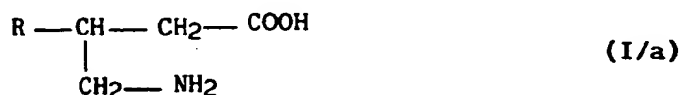
21. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 3-(2-(5-éthoxy benzofuryl)) 4-amino butanoïque, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

22. Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un composé de formule (II) :



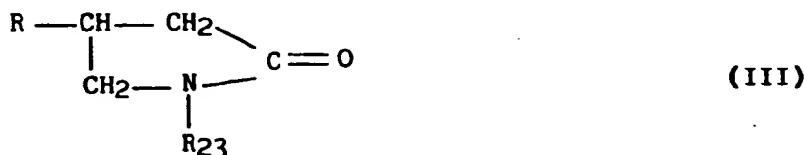
dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I), que l'on peut :

- soit hydrolyser par action d'un hydroxyde métallique pour obtenir après éventuelle purification un composé de formule (I/a) :



cas particulier des composés de formule I pour lesquels R₁ représente un groupement hydroxy, R₂ représente un atome d'hydrogène et R a la même signification que dans la formule (I),

- soit transformer par action d'un dicarbonate d'alkyle inférieur en présence d'une base forte en un composé de formule (III) :



dans laquelle R a la même signification que précédemment et R₂₃ représente un groupement alcoycarbonyle inférieur,

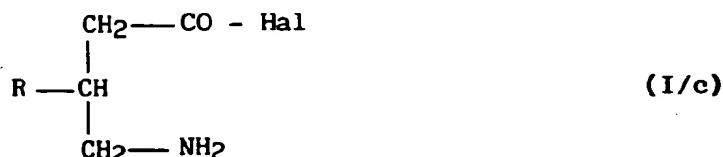
que l'on traite, après éventuelle purification, par un hydroxyde alcalin en milieu anhydre, puis par un acide pour obtenir un composé de formule (I/b) :



avec R et R₂₃ tels que définis précédemment,

cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels R₁ représente un groupe hydroxy, R₂ représente un radical alcoxycarbonyle inférieur et R a la même signification que dans la formule (I),

qui traité en milieu acide, conduit à un composé de formule (I/a) tel que défini précédemment, composé de formule (I/a) qui, quel que soit le procédé selon lequel il a été obtenu, peut être, si on le désire, transformé par un agent d'halogénéation en son halogénure de formule (I/c) :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R a la même signification que dans la formule (I), cas particulier des composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'halogène, R₂ représente un atome d'hydrogène, et R a la même signification que dans la formule (I), composé de formule (I/a) ou (I/c) que l'on peut traiter, si on le désire :

- par un composé de formule :



dans laquelle R₁'' représente un groupement amino, alkylamino inférieur, ou alcoxy inférieur, pour conduire à un composé de formule (I) pour lequel R₁ représente un groupement amino, alkylamino inférieur ou alcoxy inférieur,

- et, si on le désire, par un agent d'alkylation comme le sulfate de diméthyle ou un halogénure d'alkyle de formule :



dans laquelle R₂₁ signifie un groupement alkyle inférieur et X représente un atome d'halogène, pour conduire à un composé de formule (I), dans lequel R₂ représente un groupement alkyle inférieur,

- ou bien encore, si on le désire, par un chlorure d'acide de formule :



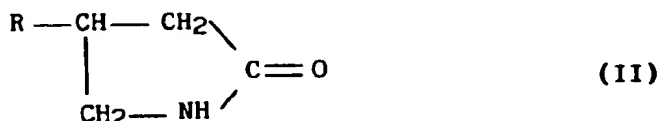
ou un anhydride d'acide de formule :



R₂₂ signifiant un groupement acyle inférieur,

pour conduire à un composé de formule (I) dans lequel R₂ représente un groupement acyle inférieur, les composés de formule (I) étant ensuite, si on le désire, soit dédoublés en leurs isomères optiques puis salifiés par addition d'une base ou d'un acide pharmaceutiquement acceptable, soit salifiés directement sous forme racémique par addition d'une base ou d'un acide pharmaceutiquement acceptable.

23. Composés, selon la revendication 22, de formule (II) :



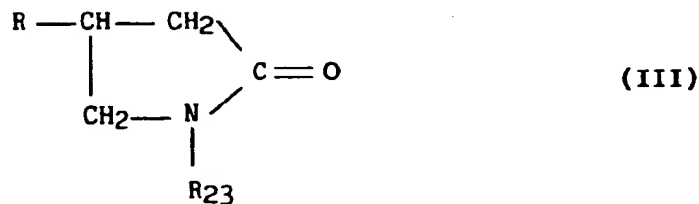
où R est tel que défini précédemment,

étant entendu que R ne peut représenter :

- un groupement 2-benzofuryle substitué sur le noyau benzénique par un atome de chlore, un atome de brome, ou un groupe méthoxy,
 - ou un groupement 2-benzothiényne,
- utiles comme matières premières dans la synthèse des composés de l'invention de formule (I) selon la

revendication 1, leurs isomères, ainsi que leurs éventuels sels d'addition à un acide ou à une base.

24. Composés, selon la revendication 22, de formule (III):



où R et R₂₃ sont tels que définis précédemment,

utiles comme matières premières dans la synthèse des composés de l'invention de formule (I) selon la revendication 1,

leurs isomères, ainsi que leurs éventuels sels d'addition à un acide ou à une base.

25. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 21 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

26. Composition pharmaceutique selon la revendication 25 contenant au moins 1 principe actif selon l'une des revendications 1 à 21 utilisable dans le traitement des troubles spastiques et des troubles de la sénescence.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 91 40 1739

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 55, no. 10, 11 mai 1990, pages 3088-3097, Washington, DC, US; R.C. PETTER et al.: "Inhibition of gamma-butyrobetaine hydroxylase by cyclopropyl-substituted gamma-butyrobetaines" * Pages 3091,3097, composé 24 *	1,4	C 07 D 307/81 C 07 D 333/28 C 07 D 233/64 C 07 D 333/60 C 07 D 405/04 C 07 D 403/04 A 61 K 31/34 A 61 K 31/38 A 61 K 31/415
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 73, no. 15, 12 octobre 1970, page 407, résumé no. 77617w, Columbus, Ohio, US; & JP-A-70 016 692 (DAIICHI SEIYAKU) 10-06-1970 * Résumé *	1,10,23	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 23, 9 juin 1975, page 526, résumé no. 155373r, Columbus, Ohio, US; & JP-A-7 440 460 (DAIICHI SEIYAKU) 02-11-1974 * Résumé *	1,10,23	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 54, no. 12, 25 juin 1960, colonne 12107f, Columbus, Ohio, US; V.V. PEREKALIN et al.: "Synthesis of gamma-amino acids and pyrrolidones", & ZHUR. OBSHCHEI KHIM. 29, 2905-10 (1959)	1,3,7,8,23	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) C 07 D 307/00 C 07 D 333/00 C 07 D 233/00 C 07 D 405/00 C 07 D 403/00
A	EP-A-0 023 192 (CIBA-GEIGY) * Page 34, composé 3.1 *	1,4	
		-/-	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 27-09-1991	Examinateur ENGLISH R.F.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 150 03.82 (P0402)

Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Page 2

Numéro de la demande

EP 91 40 1739

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. CL5)
D, A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 30, no. 4, avril 1987, pages 743-746, Washington, DC, US; P. BERTHELOT et al.: "Synthesis and pharmacological evaluation of gamma-aminobutyric acid analogues. New ligand for GABA-B sites" * Page 743, schème 1; page 744, schème 2 *	1, 2, 5, 23	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL5)
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 25, no. 6, juin 1982, pages 723-730, Washington, DC, US; M.E. SAFDY et al.: "Tryptophan analogues. 1. Synthesis and antihypertensive activity of positional isomers" * Schème I, composés 9-11; tableau III *	1	
A	EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 28, no. 4, 1983, pages 353-358, Paris, FR; J. MAILLARD et al.: "Synthèse d'amino-2(benzofuryl-2)-4 delta-1 pyrrolines et étude de leurs propriétés antidysrythmiques" * Page 335, tableau I *	23	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 27-09-1991	Examinateur ENGLISH R.F.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande I : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 150 01.82 (P0407)